



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINAȚII (EMTRICITABINUM+TENOFVIRUM)

INDICAȚIE: ÎN ASOCIERE CU ALTE MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE PENTRU TRATAMENTUL ADULȚILOR ȘI ADOLESCENȚILOR (CU VÂRSTA DE 12 ANI ȘI PESTE, CU GREUTATEA CORPORALĂ DE CEL PUȚIN 35 KG) INFECTAȚI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE DE TIP 1

Data depunerii dosarului

20.10.2016

Număr dosar

5423

PUNCTAJ: 60



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Combinații (Emtricitabinum+Tenofovirum)
1.2. DC: Descovy 200 mg/10 mg
1.3 Cod ATC: J05AR17
1.4 Data eliberării APP: 21.04.2017
1.5. Detinatorul de APP: Gilead Sciences International Ltd. - Marea Britanie
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	200 mg/10 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flacon din PEID x 30 comprimate filmate

- 1.8. Preț (lei) conform avizului Ministerului Sănătății nr. 48463 din 03.10.2016

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	3149,42
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	104.98

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Descovy 200 mg/10 mg [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Descovy este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul adulților și adolescenților (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg) infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1).	Descovy 200/10 mg se administrează o dată pe zi în asociere cu unul din următoarele medicamente (reprezentând al treilea medicament din schema de tratament pentru HIV): 1. Atazanavir cu ritonavir 2. Atazanavir cu cobicistat 3. Darunavir cu ritonavir 4. Darunavir cu cobicistat 5. Lopinavir cu ritonavir	Nu este specificată durata medie a tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Descovy la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Descovy la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg) cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei (ClCr) ≥ 30 ml/minut.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Nu trebuie inițiată administrarea Descovy la pacienții cu o valoare estimată a ClCr < 30 ml/minut, deoarece sunt disponibile date limitate privind utilizarea Descovy la această grupă de pacienți.

Tratamentul cu Descovy trebuie întrerupt la pacienții la care valoarea estimată a ClCr scade sub 30 ml/minut în timpul tratamentului.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Descovy la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh). Descovy nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). De aceea, nu se recomandă administrarea de Descovy la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Descovy la copii cu vârsta sub 12 ani sau cu greutatea < 35 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2.GENERALITĂȚI PRIVIND TRATAMENTUL INFECȚIEI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE

Obiectivul tratamentului antiretroviral este reprezentat de obținerea și menținerea unei încărcături virale <50 copii/ml și a unui număr de limfocite CD4>500/mm³ [2].

În prezent, există 6 clase de medicamente anti-HIV, cu mecanisme de acțiune diferite, utilizate în schemele terapeutice:

- Inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei (NRTI - *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*)
- Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (NNRTI-*Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*)
- Inhibitorii de protează (PI- *Protease Inhibitor*)
- Inhibitorii fuziunii (FI- *Fusion Inhibitor*)
- Inhibitorii integraziei (INSTI- *integrase strand transfer inhibitor*)
- Antagoniștii receptorilor CCR5 (*CCR5 Inhibitor*).

Terapia recomandată de ghidurile de practică medicală cuprinde minim 3 medicamente antiretrovirale. Terapia triplă de primă linie este reprezentată de asocierea a două NRTI (tenofovir/emtricitabină) cu 1 PI (sau 1 NNRTI sau 1 INSTI).

Aceste scheme terapeutice au crescut supraviețuirea pacienților cu infecție HIV, au redus rata de infecții cu agenți oportuniști, rata de complicații datorate infecției HIV și au determinat ameliorarea calității vieții pacienților infectați.

Tratamentele actuale diminuează replicarea virusului imunodeficienței umane, dar nu sunt eficiente pentru eradicarea virală. Tolerabilitatea și dezvoltarea rezistenței după utilizarea pe termen lung a medicamentelor antiretrovirale, rămân principalele preocupări în domeniu.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

3. ASPECTE PRIVIND MECANISMUL DE ACȚIUNE, EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA COMBINAȚIEI (EMTRICITABINUM+TENOFVIRUM)

Mecanismul de acțiune

Emtricitabina este un inhibitor nucleozidic al reverstranscriptazei și un analog nucleozidic al 2'-deozicitidinei. Emtricitabina este fosforilată de către enzimele celulare cu formarea de emtricitabină trifosfat. Emtricitabina trifosfat inhibă replicarea HIV prin încorporarea în ADN-ul viral prin intermediul reverstranscriptazei HIV (RT), care determină întreruperea lanțului de ADN. Emtricitabina manifestă activitate împotriva HIV-1, HIV-2 și a VHB [1].

Tenofovir alafenamida este un inhibitor nucleotidic al reverstranscriptazei și un promedicament fosfonoamidat al tenofovirului (analog 2'-deoxiadenozin monofosfat). Tenofovir alafenamida pătrunde în celule și din cauza stabilității plasmatice crescute și a activării intracelulare prin hidroliza prin intermediul catepsinei A, tenofovir alafenamida este mai eficientă decât fumaratul de tenofovir disoproxil în concentrarea tenofovirului în celulele mononucleare din sângele periferic sau celule țintă ale HIV, inclusiv limfocite și macrofage. Tenofovirul intracelular este ulterior fosforilat în metabolitul tenofovir difosfat, activ din punct de vedere farmacologic. Tenofovirul difosfat inhibă replicarea HIV prin încorporarea în ADN-ul viral prin intermediul RT HIV, care determină întreruperea lanțului de ADN. Tenofovirul manifestă activitate împotriva HIV-1, HIV-2 și VHB.

Studii clinice în care a fost evaluată eficacitatea Combinației (Emtricitabinum + Tenofovirum)

Eficacitatea clinică a Combinației (Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă) a fost stabilită în urma studiilor efectuate cu emtricitabină și tenofovir alafenamidă atât la pacienții naivi la tratamentele antiretrovirale cât și la pacienții tratați în prealabil cu medicamente antiretrovirale. Combinația a fost evaluată în asociere cu alte medicamente antivirale [1].

❖ studii clinice care au înrolat pacienți adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior

În studiile GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111, pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior antiretroviral, au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a li se administra fie emtricitabină 200 mg și tenofovir alafenamidă 10 mg (n = 866) o dată pe zi, fie emtricitabină 200 mg+tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) 245 mg (n = 867) o dată pe zi, ambele administrate cu elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg sub formă de comprimat cu combinație de doze fixe (E/C/F/TAF versus E/C/F/TDF).

Vârsta medie a pacienților randomizați a fost de 36 ani (interval: 18-76).

Dintre pacienții înrolați în studii, 85% au fost bărbați, 57% au fost rasă caucaziană, 25% au fost de rasă neagră, iar 10% au fost asiatici. 19% dintre pacienți au fost identificați ca hispanici/latino.

Valoarea medie inițială a încărcăturii virale ARN HIV-1 a fost 4,5 log₁₀ copii/ml (interval: 1,3-7,0).



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

23% dintre pacienții înrolați au prezentat încărcături virale la momentul inițial > 100000 copii/ml. Numărul mediu de celule CD4+ la momentul inițial a fost de 427 celule/mm³ (interval: 0-1360), iar 13% dintre pacienți au prezentat un număr de celule CD4+ < 200 celule/mm³.

Asocierea E/C/F/TAF a îndeplinit criteriile de non-inferioritate cu privire la obținerea unui nivel al viremiei ARN HIV-1 < 50 copii/ml comparativ cu terapia asociată E/C/F/TDF.

Rezultatele cumulate ale tratamentelor administrate până la 48 de săptămâni, respectiv până la 96 de săptămâni au fost:

- 92% dintre pacienții care au primit asocierea E/C/F/TAF au prezentat, în săptămâna 48, ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 84,4% au prezentat ARN HIV-1 < 20 copii/ml
- 4% dintre pacienții care au primit asocierea E/C/F/TAF au prezentat, în săptămâna 48, ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml
- 87% dintre pacienții care au primit asocierea E/C/F/TAF au prezentat, în săptămâna 96, ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 81,5% au prezentat ARN HIV-1 < 20 copii/ml
- 5% dintre pacienții care au primit asocierea E/C/F/TAF au prezentat, în săptămâna 96, ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml
- 90% dintre pacienții care au primit asocierea E/C/F/TDF au prezentat, în săptămâna 48, ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 84,0% au prezentat ARN HIV-1 < 20 copii/ml
- 4% dintre pacienții care au primit asocierea E/C/F/TDF au prezentat, în săptămâna 48, ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml
- 85% dintre pacienții care au primit asocierea E/C/F/TDF au prezentat, în săptămâna 96, ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 80,2% au prezentat ARN HIV-1 < 20 copii/ml
- 4% dintre pacienții care au primit asocierea E/C/F/TDF au prezentat, în săptămâna 96, ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml.

Creșterea medie de la momentul inițial până în săptămâna 48 numărului de celule CD4+ a fost de 230 celule/mm³ la pacienții cărora li s-a administrat E/C/F/TAF și respectiv 211 celule/mm³ la pacienții cărora li s-a administrat E/C/F/TDF ($p = 0,024$).

În săptămâna 96, pacienții cărora li s-a administrat E/C/F/TAF au prezentat numărul de celule CD4+ 280 celule/mm³, iar cei care au primit E/C/F/TDF au prezentat numărul de celule CD4+ de 266 celule/mm³ ($p = 0,14$).

Eficacitatea Combinației (Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă) a fost evaluată și în asociere cu darunavir și cobicistat.

Studiul clinic cu protocol GS-US-299-0102, a testat această asociere. La acest studiu au participat 153 de pacienți, care au fost randomizați într-un raport de 2:1, pentru a li se administra fie combinația cu doze fixe D/C/F/TAF (emtricitabină și tenofovir alafenamidă 10 mg, în asociere cu 800 mg darunavir și



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

cobicistat- sub formă de comprimat cu combinația cu doze fixe) o dată pe zi (n = 103), fie darunavir și cobicistat și emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil o dată pe zi (n = 50).

Rezultatele acestui studiu au relevat următoarele:

✚ în săptămâna 24,

- 55% dintre pacienții care au primit tratamentul D/C/F/TAF au prezentat o viremie ARN HIV-1 < 20 copii/ml, 75% au prezentat o viremie ARN HIV-1 < 50 copii/ml și 20% au avut viremia ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml.
- 62% dintre pacienții cărora li s-a administrat asocierea darunavir, cobicistat și emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil au prezentat viremia ARN HIV-1 < 20 copii/ml, 74% au prezentat viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 24% au avut viremia ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml.

✚ în săptămâna 48,

- 63% dintre pacienți tratați cu D/C/F/TAF au prezentat viremia ARN HIV-1 < 20 copii/ml, 75% au prezentat viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 16% au avut viremia ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml.
- 76% dintre pacienții cărora li s-a administrat asocierea darunavir, cobicistat și emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil au prezentat viremia ARN HIV-1 < 20 copii/ml, 84% au prezentat viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 12% au avut viremia ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml.

❖ **studiu clinic la care au participat pacienți pediatrici infectați cu HIV-1, netratați anterior**

În studiul clinic cu protocol GS-US-292-0106 au fost evaluate eficacitatea, siguranța și farmacocinetica emtricitabinei și tenofovir alafenamidei (10 mg), în regim deschis, la 50 de adolescenți infectați cu HIV-1, netratați anterior. Combinația a fost testată în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație de doze fixe.

Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 15 ani (interval: 12-17).

56% dintre pacienți au fost de sex feminin, 12% au fost asiatici iar 88% au fost de rasă neagră.

La momentul inițial, valoarea plasmatică mediană a viremiei ARN HIV-1 a fost de 4,7 log₁₀ copii/ml, iar numărul median de celule CD4+ a fost 456 celule/mm³ (interval: 95-1110).

Cumulat, 22% dintre pacienți au prezentat o valoare plasmatică la momentul inițial a viremiei ARN HIV-1 > 100000 copii/ml.

În săptămâna 48, 92% (46/50) dintre pacienți au prezentat o valoare ARN HIV-1 <50 copii/ml, similară cu ratele de răspuns la adulții infectați cu HIV-1, netratați anterior. Creșterea medie de la momentul inițial a numărului de celule CD4+ până în săptămâna 48 a fost de 224 celule/mm³. Nu a fost detectată apariția rezistenței la E/C/F/TAF până la săptămâna 48.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

❖ studiu clinic care a înrolat pacienți adulți infectați cu HIV-1, cu supresie virusologică

În studiul clinic cu protocol GS-US-311-1089, desfășurat în regim dublu-orb, au fost evaluate eficacitatea și siguranța conversiei tratamentului de la emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (F/TDF) la emtricitabină/tenofovir alafenamidă (F/TAF), cu menținerea tratamentului cu cel de-al treilea medicament antiretroviral.

Au fost înrolați 663 pacienți adulți infectați cu HIV-1 care prezentau supresie virusologică. Aceștia au fost randomizați într-un raport de 1:1, fie pentru conversia la Descovy (n = 333), fie pentru a rămâne la schema de tratament inițială cu emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (n = 330).

Din cel 333 de pacienți care au primit noul medicament, 155 au fost alocați la emtricitabină/tenofovir alafenamidă 10mg, iar 178 au primit emtricitabină/tenofovir alafenamidă 25mg.

Pacienții au fost stratificați în funcție de clasa celui de-al treilea medicament din cadrul schemei de tratament anterioare.

Criteriile de includere în studiu au fost reprezentate de:

- ARN HIV-1 < 50 copii/ml, viremie menținută cu un tratament antiretroviral administrat timp de cel puțin 6 luni,
- prezența HIV-1 fără mutații asociate cu rezistența la emtricitabină sau tenofovir alafenamidă.

La momentul inițial, 46% dintre pacienți au primit emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu un inhibitor de protează (PI) potențat, iar 54% dintre pacienți au fost tratați cu emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu un al treilea medicament nepotențat.

94% dintre pacienții aflați pe schema de tratament conținând emtricitabină+tenofovir alafenamidă au prezentat în săptămâna 48, viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar < 1% dintre ei au avut viremia ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml.

93% dintre pacienții aflați pe schema de tratament inițială au prezentat în săptămâna 48, viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 2% dintre ei au avut viremia ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml.

91,6% dintre pacienții care au primit anterior înrolării în studiu tratament cu inhibitori de protează, iar în studiu au primit combinația emtricitabină+tenofovir alafenamidă asociată inhibitorului de protează au prezentat în săptămâna 48, viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 96,6% dintre pacienții care au primit anterior înrolării în studiu tratament cu un medicament antiretroviral altul decât inhibitorul de protează, iar în studiu au primit combinația emtricitabină+tenofovir alafenamidă asociată medicamentului antiretroviral primit inițial, au prezentat în săptămâna 48, viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml.

92,7% dintre pacienții care au primit anterior înrolării în studiu tratament cu inhibitori de protează, iar în studiu au continuat tratamentul urmat în prealabil (F/TDF+PI), au prezentat în săptămâna 48, viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 93,3% dintre pacienții care au primit anterior înrolării în studiu tratament cu un





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

alt medicament decât inhibitorul de protează, iar în studiu au continuat tratamentul administrat în prealabil au prezentat în săptămâna 48, viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml.

Profilul de siguranță al Combinației (Emtricitabinum + Tenofovirum)

Conform rezultatelor provenite din studiile clinice GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111, evenimentele adverse raportate frecvent au fost: cefalee, amețeli, diaree, vărsături, durere abdominală, flatulență, erupție cutanată tranzitorie, vise neobișnuite și oboseală; greața a fost raportată foarte frecvent [1].

Alte evenimente adverse observate cu o frecvență mai scăzută au fost: artralgia, pruritul și dispepsia.

Anemia și angioedemul nu au fost observate în studiile clinice efectuate cu medicamente care conțin F/TAF, dar au fost raportate în studiile clinice sau ulterior punerii pe piață a emtricitabinei, în cazul utilizării în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

În timpul terapiei antiretrovirale au fost raportate creșteri ale greutății corporale, ale concentrațiilor lipidelor plasmatică și ale glicemiei.

La pacienții cu boală renală ușoară până la moderată administrarea combinației emtricitabină și tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir și cobicistat a evidențiat un profil de siguranță similar cu cel pentru pacienții cu funcție renală normală.

4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS: Conform raportului de evaluare al Comisiei de Transparență pentru Combinația (Emtricitabină/Rilpivirină/Tenofovir Alafenamidă) utilizată ca tratament pentru infecția cu virusul imunodeficienței umane, Combinația (Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă) a fost evaluată pentru aceeași patologie de expertii francezi primind aviz favorabil rambursării, însă solicitantul a retras dosarul depus spre evaluare în 21 septembrie 2016, motivul fiind reprezentat de existența unor rezultate noi provenite din studiile clinice.

La data întocmirii acestui raport (februarie 2017), pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța, evaluarea Combinației (Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă) nu a fost publicată [2].

SMC: Consoțiul Scoțian al Medicamentului a publicat avizul pozitiv de rambursare a Combinației (Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă) pentru tratamentul infecției cu HIV, aceasta reprezentând o alternativă a Combinației (Emtricitabină/ Tenofovir disoproxil) [3].

NICE: Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie nu a publicat raportul de evaluare a Combinației (Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă).





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

IQWIG: Institutul pentru Evaluarea Calității și Eficienței în Asistența Medicală a evaluat Combinația (Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă) ca tratament al infecției cu HIV, evidențiind că nu aduce un beneficiu terapeutic suplimentar, comparativ cu alte terapii antiretrovirale propuse drept comparatori de către experții Comitetului Federal Comun [4].

G-BA: Pe site-ul Comitetului Federal Comun nu a fost publicată rezoluția pentru Combinația (Emtricitabin/Tenofovir alafenamidă).

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor din formularul de cerere și declarației Deținătorului Autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Combinații (Emtricitabinum+Tenofovirum) este rambursat în procent de 100% în 8 state membre ale Uniunii Europene pentru a fi administrat în indicația menționată la punctul 1.9: Austria, Danemarca, Finlanda, Germania, Irlanda, Marea Britanie, Olanda și Suedia.

6. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRAL COMPENSAT ÎN ROMÂNIA

În prezent, tratamentul medicamentos compensat în România pentru infecția cu HIV se regăsește în HG Nr. 720 din 9 iulie 2008, actualizat în 23 octombrie 2015 la secțiunea C2, P1: Programul național de boli transmisibile, Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere, medicația specifică antiretrovirală, totalizând 23 de DCI-uri: Saquinavirum, Indinavirum, Ritonavirum, Nelfinavirum, Lopinavirum + ritonavirum, Fosamprenavirum, Atazanavirum, Tipranavirum, Darunavirum, Zidovudinum, Didanosinum, Stavudinum, Lamivudinum (concentrații de 10 mg/ml, 150 mg, și 300 mg) Abacavirum, Tenofovirum disoproxil fumarate, Emtricitabinum, Nevirapinum, Efavirenzum, Combinații Lamivudinum + Zidovudinum, Abacavirum + lamivudinum, Combinații (abacavirum + lamivudinum + zidovudinum), Enfuvirtidum, Dolutegravirum.

7. INFECȚIA HIV ÎN ROMÂNIA

Conform Strategiei Naționale de Sănătate 2014-2020 (Sănătate pentru prosperitate) aprobate prin Hotărârea Guvernului României nr. 1028 din 18 noiembrie 2014 România este una dintre puținele țări din Europa centrală și de Sud-Est în care un număr mare de persoane afectate de HIV/SIDA sunt în viață [5].

La finele anului 2011, dintre cele 17435 de cazuri HIV/SIDA înregistrate în România, 10903 de persoane au supraviețuit. Prevalența estimată a bolii pe anul 2011 a fost de 56 cazuri %00 persoane.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

În perioada 2005-2011 incidența HIV în România a fluctuat prezentând o tendință generală de creștere de la 1.05 cazuri noi ‰00 (2005) la 1.84 ‰00 (2011), sub valorile din celelalte 27 de țări ale Uniunii Europene unde evoluția a fost similară (de la 2,5‰00 la 2,9‰00). Calea predominantă de transmitere în România este cea heterosexuale (peste 60% din cazuri noi din 2011).

Creșterea incidenței HIV observată în anii recenti a fost asociată transmiterii de tip epidemic în rândul consumatorilor de droguri (0.8% din cazurile noi în 2007 la 18.4% în 2011) fiind influențată de:

- modificări în practica utilizatorilor de droguri,
- reducerea intensității activităților de schimb de seringi,
- transmiterea pe cale homosexuală.

În anul 2011 au fost înregistrate 11 cazuri de nou-născuți infectați prin transmitere verticală materno-fetală. Gradul de acoperire cu tratament antiretroviral (ARV) pentru reducerea riscului transmiterii materno-fetale la gravida seropozitivă a fost estimat la aproximativ 88%.

Obiectivul de sănătate prioritar pentru România din perspectiva infecției HIV, este menținerea profilului de țară cu incidența redusă a HIV, prin adoptare de măsuri comprehensive de prevenire și reducere a riscurilor adaptate la nevoile specifice ale grupurilor țintă prioritare identificate în Strategia Națională HIV/SIDA 2011 – 2015, inclusiv prin creșterea accesului la și a gradului de acoperire cu servicii/intervenții de tip preventiv esențiale în profilaxia HIV, HVB, HVC precum schimbul de seringi, testare voluntară anonimă, monitorizarea sarcinii și testarea la gravide.

Evoluțiile epidemiologice recente ale infecției HIV impun creșterea gradului de prioritate a sub-grupurilor populaționale cu risc crescut reprezentate de utilizatorii de droguri injectabile și persoanele cu orientare homosexuală. De asemenea, pentru toți pacienții cu diagnosticați cu HIV/SIDA se impune și asigurarea continuă de îngrijiri și tratament antiretroviral necesare conform ghidurilor de practică medicală.

Principalele direcții strategice propuse în prezenta Strategie vizează următoarele obiective:

- optimizarea politicilor/cadrului de reglementare, sprijinirea mecanismelor eficiente de colaborare și coordonare intersectorială (reînființarea Comisiei naționale multisectoriale HIV/SIDA) sau interinstituțională în cadrul Ministerului Sănătății (în supravegherea epidemiologică HIV);
- eficientizarea capacității de management programatic și intervenție prin:
 - optimizarea structurală și funcțională a managementului de program, inclusiv prin susținerea unei unități de management a programului și achiziție centralizată a tratamentului antiretroviral,
 - ameliorarea sistemelor informaționale de suport pentru implementarea programelor și supravegherea acestor boli transmisibile (ex. HIV), cu asigurarea integrării diferitelor componente informatice sau a interoperabilității diverselor soluții,
 - creșterea gradului de valorificare a datelor existente, realizarea de studii/cercetări operaționale pentru o mai bună fundamentare a intervențiilor implementate în cadrul programelor/sub-programelor specifice, o mai bună monitorizare, evaluare a rezultatelor și impactului acestora pentru populație,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- dezvoltarea serviciilor integrate la nivel comunitar (sociale, medicale, educative, psihologice) precum și creșterea competențelor tehnice ale personalului medical acolo unde aceasta se impune, cu prioritate a celor de asistență a comunităților cu probleme,
- susținerea prevenției primare a HIV prin vizarea indivizilor sau a grupurilor de risc, vulnerabile sau dezavantajate, efectuată ideal prin combinații de intervenții și abordări ajustate nevoilor și specificului beneficiarilor (ex. intervenții de consiliere pentru promovare a comportamentului sexual sănătos și reducerii riscului, pentru promovarea adresabilității cât mai precoce în caz de boală către furnizorul de servicii medicale, testare voluntară anonimă, schimb de seringi, screening prenatal, managementul adecvat al gravidei și aplicarea tratamentului indicat de ghidurile medicale actuale; respectarea drepturilor persoanelor seropozitive în serviciile de sănătate și combaterea stigmei,
- asigurarea accesului la serviciile de prevenție secundară, acolo unde este cazul, de monitorizare clinico-biologică, tratament și la programele nutriționale, conform ghidurilor clinice naționale,
- minimizarea riscului biologic ocupațional la personalul din sistemul medical și din sistemul de asistență socială.

8. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE PRIVIND TRATAMENTUL INFECȚIEI HIV

Ghidul Societății Europene pentru SIDA, publicat în octombrie 2016 [6] prezintă următoarele recomandări pentru inițierea tratamentului antiretroviral (TARV) la persoanele HIV pozitive naive la tratament:

- terapia antiretrovirală se impune a fi administrată întotdeauna, indiferent de numărul de celule CD4, în scopul reducerii transmiterii sexuale și a transmiterii materno-fetale (înainte de trimestrul al treilea de sarcină) a infecției HIV precum și a reducerii ratei de complicații determinate de prezența infecției virale
- terapia antiretrovirală trebuie instituită de urgență dacă numărul celulelor CD4 este scăzut
- înaintea administrării terapiei antiretrovirale este necesară testarea genotipului de rezistență la tratament
- pentru situațiile în care se impune administrarea terapiei antiretrovirale înainte de obținerea rezultatelor la testarea genotipului de rezistență se recomandă ca schema terapeutică să includă un medicament care prezintă barieră genetică înaltă la rezistență (de ex. inhibitor de protează/ritonavir, inhibitor de protează/cobicistat, sau dolutegravir)

Asocierile terapeutice propuse pentru pacienții infectați cu HIV, naivi la tratamentul antiretroviral sunt expuse în tabelele următoare:





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Tabel 1: Scheme terapeutice recomandate*,**

Schemă	Dozaj	Precauții
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC/DTG (i, ii)	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 comprimat qd	Antiacidele ce conțin Al/Ca/Mg sau suplimente cu multivitamine trebuie administrate la minim 2 ore după sau la 6 ore înainte de terapia antiretrovirală. DTG 50 mg bid cu rifampicină
TAF/FTC(iii) sau TDF/FTC (iv, v) + DTG	TAF/FTC 25/200 mg, 1 comprimat qd sau TDF/FTC 300/200 mg, 1 comprimat qd + DTG 50 mg, 1 comprimat qd	Antiacidele ce conțin Al/Ca/Mg sau suplimente cu multivitamine trebuie administrate la minim 2 ore după sau la 6 ore înainte de terapia antiretrovirală.
TAF/FTC/EVG/c (iii) sau TDF/FTC/EVG/c (iv, vi)	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg, 1 comprimat qd sau TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg, 1 comprimat qd	Nu se recomandă coadministrarea de antiacide ce cuprind Al sau Mg. RAL 400 sau 800 mg bid cu rifampicină.
TAF/FTC(iii) or TDF/FTC (iv, v) + RAL	TAF/FTC 25/200 mg, 1 comprimat qd sau TDF/FTC 300/200 mg, 1 comprimat qd + RAL 400 mg, 1comprimat bid	
2 NRTIs + NNRTI		
TAF/FTC/RPV(iii) sau TDF/FTC/RPV(iv)	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 comprimat qd sau TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 comprimat qd	Numai dacă nr. celulelor CD4 > 200 celule/ μ L și nivelul viremiei HIV < 100,000 copii/mL. Inhibitorii de pompa de protoni sunt contraindicați. Antagoniștii H2 trebuie administrați înainte cu 12 ore sau după 4 ore de la administrarea RPV.
2 NRTIs + PI/r or PI/c		
TAF/FTC(iii) sau TDF/FTC (iv, v) + DRV/c or + DRV/r	TAF/FTC 10/200 mg, 1 comprimat qd sau TDF/FTC 300/200 mg, 1 comprimat qd DRV/c 800/150 mg, 1 comprimat qd sau + DRV 800 mg, 1 comprimat qd + RTV 100 mg, 1 comprimat qd	Se recomandă monitorizarea tratamentului antiretroviral la Persoanele cu antecedente de alergie la sulfonamide.

qd=administrare o dată pe zi; bd=administrare de două ori pe zi; ABC= abacavir, 3TC= lamivudină, DTG=dolutegravir, TAF= tenofovir alafenamidă, FTC=emtricitabină, TDF= tenofovir disoproxil fumarat, EVG/c= elvitegravir/cobicistat, RAL= raltegravir ,RPV= rilpivirină, DRV=darunavir



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Tabel 2: Schema de tratament alternativă

Schemă	Dozaj	Precauții
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC (i, ii) + RAL	ABC/3TC 600/300 mg, 1 comprimat qd + RAL 400 mg, 1 comprimat bid	Nu este recomandată coadministrarea de antiacide ce conțin Al sau Mg. RAL 400 sau 800 mg bid cu rifampicină.
2 NRTIs + NNRTI		
TDF/FTC/EFV (iv, vii)	TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg, 1comprimat qd	Doar dacă viremia HIV < 100,000 copii/mL
TDF/FTC/EFV (iv, vii)	TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg, 1 comprimat qd	
2 NRTIs + PI/r sau PI/c		
ABC/3TC (i, ii) + ATV/c sau + ATV/r (viii)	ABC/3TC 600/300 mg, 1 comprimat qd + ATV/c 300/150 mg, 1 comprimat qd sau + ATV 300 mg, 1 comprimat qd + RTV 100 mg, 1 comprimat qd	Doar dacă viremia HIV < 100,000 copii/mL
TAF/FTC (iii) sau TDF/FTC (iv, v) + ATV/c sau ATV/r (viii)	TAF/FTC 10/200 mg 1 comprimat qd sau TDF/FTC 300/200 mg, 1 comprimat qd + ATV/c 300/150 mg 1 comprimat qd sau + ATV 300 mg, 1 tablet qd + RTV 1 comprimat 100 mg qd	
ABC/3TC (i, ii) + DRV/c sau + DRV/r	ABC/3TC 600/300 mg, 1comprimat qd + DRV/c 800/150 mg, 1 comprimat qd sau + DRV 800 mg, 1 comprimat qd + RTV 1 comprimat 100 mg qd	Tratamentul trebuie monitorizat la pacienții cu alergie cunoscută la sulfonamide.
TAF/FTC(iii) sau TDF/FTC(iv, v) + LPV/r	TAF/FTC 10/200 mg 1 comprimat qd sau TDF/FTC 300/200 mg, 1comprimat qd + LPV 200 mg + RTV 50 mg, 2 comprimat bid	Administrare cu precauție la persoanele care prezintă risc înalt cardiovascular
Alte combinații		
3TC(ii) + LPV/r	3TC 300 mg, 1 comprimat qd + LPV 200 mg, 2 comprimat bid + RTV 50 mg, 2 comprimat bid	
RAL(ii) + DRV/c sau + DRV/r	RAL 400 mg, 1 comprimat bid + DRV/c 800/150 mg, 1comprimat qd sau + DRV 800 mg, 1 comprimat qd + RTV 100 mg, 1comprimat qd	Doar dacă nr. celulelor CD4 > 200 celule/ μ L Și viremia HIV< 100,000 copii/mL. Co-administrarea de antiacide ce conțin Al sau Mg nu este recomandată.

* Numai medicamentele aprobate în prezent pentru începerea terapiei de către EMA sunt luate în considerare (în ordine alfabetică).

** Medicamentele generice HIV devin tot mai larg disponibile și pot fi folosite atâta timp cât acestea înlocuiesc același medicament și nu se întrerup combinațiile de doză fixă recomandate.

i ABC este contraindicat dacă HLA B*5701 este pozitiv. Chiar dacă HLA B*5701 este negativ, consilierea cu privire la riscul reacției de hipersensibilitate este încă obligatorie. ABC ar trebui să fie folosit cu precauție în cazul persoanelor cu un risc înalt cardiovascular și/sau al persoanelor cu viremie > 100,000 copii/mL.

ii A se utiliza această asociere numai în cazul în care AgHBs este negativ

iii În unele țări TDF este etichetat având concentrația de 245 mg în loc de 300mg, pentru a reflecta concentrația metabolitului activ (tenofovir disoproxil). Când este disponibilă combinația care conține TAF, se preferă înlocuirea combinației care cuprinde TDF, în



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

special la persoanele vârstnice cu HIV, sau la persoanele care prezintă osteoporoză sau au risc crescut de osteoporoză sau prezintă boală renală. TAF de 10mg se utilizează când este necesară coadministrarea de inhibitori de P-gp, iar TAF de 25 mg se utilizează când este necesară coadministrarea de medicamente care nu inhibă P-gp.

iv A se evita utilizarea TDF la pacienții care prezintă osteoporoză, sau care necesită monitorizarea funcției renale

v Dacă nu este disponibilă combinația TDF/FTC, o alternativă o constituie TDF+3TC

vi TDF/FTC/EVG/c se recomandă la persoanele cu eGFR ≥ 70 mL/min; terapia cu TDF/FTC/EVG/c se recomandă persoanelor cu eGFR < 90 mL/min numai dacă aceasta reprezintă opțiunea preferată de tratament

vii **EFV**: nerecomandat a fi inițiat persoanelor cu intenție suicidară sau cu boli psihiatrice; nu este activ împotriva tulpinilor HIV-1 grup O și HIV-2.

viii Este contraindicată coadministrarea de inhibitori de pompă de protoni; dacă se impune administrarea de inhibitori de pompă de protoni, se recomandă alegerea unei scheme alternative antivirale;

Situațiile în care se recomandă schimbarea tratamentului antiretroviral la pacienții care prezintă viremii controlate (ARN HIV < 50 copii/ml timp de cel puțin 6 luni) sunt următoarele:

- ✓ **toxicitate documentată** cauzată de unul sau mai multe medicamente antiretrovirale din schema de tratament administrată (ex. lipoatrofie- determinată de stavudină, reacții adverse ale SNC precum sunt cele cauzate de administrarea de EFV, diaree, precum cea determinată de PI/r sau icter, determinat de administrarea de atazanavir)
- ✓ **prevenția toxicității pe termen lung**
- ✓ **evitarea interacțiunilor între medicamente**
- ✓ **programarea unei sarcini**
- ✓ **vârsta înaintată sau/și prezența comorbidităților**
- ✓ **simplificarea schemei terapeutice.**

Principiile care stau la baza adoptării strategiei de schimbare a schemei terapeutice sunt:

1. înainte de abordarea unei noi scheme de tratament este necesară revizuirea istoricului complet al terapiei antiretrovirale și a rezultatelor testelor de rezistență disponibile
2. un inhibitor de protează/ritonavir (PI/r) sau un inhibitor de protează/cobicistat poate fi schimbat cu atazanavir (ATV) neboostat, sau cu NNRTI, sau cu INSTI, doar în situația în care activitatea a 2 NRTI din schema de tratament poate fi garantată
3. schimbarea unui medicament antiretroviral cu altul care prezintă aceeași barieră genetică este de preferat (de ex. EFV schimbat cu RAL) pentru controlarea viremiei, în absența rezistenței la noul medicament
4. în stabilirea noii scheme de tratament este necesară evitarea interacțiunilor între medicamente
5. dacă este necesară întreruperea administrării TDF și nu poate fi administrat TAF, se impune verificarea statusului infecției cu virus hepatic B
6. după schimbarea terapiei antiretrovirale este necesară verificarea după 4 săptămâni a nivelului viremiei și apariției toxicității



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Strategii nerecomandate:

- Terapie intermitentă, întreruperi secvențiale sau prelungite de tratament.
- Combinația a 2 medicamente, de ex. 1 NRTI + 1 NNRTI sau 1 NRTI + 1 PI neobostat sau 1 NRTI + RAL, sau 2 NRTI, MVC+RAL, PI/r sau PI/c+ MVC, ATV/r sau ATV/c + RAL
- Combinații triple NRTI.

MVC=maraviroc

Strategii de menținerea a aceleiași clase de medicamente antiretrovirale

Monoterapia PI/r sau asocierea dintre 3TC și PI/r pot fi recomandate doar pacienților care:

- ✓ nu prezintă rezistență la PI
- ✓ prezintă un nivel al supresiei virusologice HIV<50 copii/ml în ultimele 6 luni
- ✓ nu prezintă infecție cronică cu VHB.

Potențarea monoterapiei cu PI/r prin asocierea cu DRV/r sau DRV/c administrate o dată pe zi sau cu LPV/r de două ori pe zi reprezintă opțiuni pentru:

- ✓ persoanele cu intoleranță la NRTI
- ✓ pentru simplificarea tratamentului
- ✓ pentru consumatorii de droguri ilicite care întrerup frecvent terapia antiretrovirală.

Aceste scheme sunt asociate cu mai multe rebound-uri virusologice, comparativ cu tripla terapie antiretrovirală. Cu toate acestea, rezistența apare rar, iar supresia virusologică poate fi recâștigată cu reintroducerea agenților nucleozidici.

Asocierile terapeutice dintre 3TC și DRV/r sau DRV/c sau LPV/r sau ATV/r sau ATV/c testate în cadrul studiilor clinice nu au determinat rebound virusologic comparativ cu tripla terapie și ar putea reprezenta opțiuni terapeutice mai bune decât terapia cu PI/r sau PI/c.

Eșecul virusologic este definit ca ARN HIV > 50 copii/mL la 6 luni după începerea terapiei (inițiere sau modificare) la persoanele care rămân pe tratament antiretroviral. În funcție de performanțele laboratorului, această limită poate fi mai mare sau mai mică.

Managementul eșecul virusologic

- dacă viremia este HIV >50 copii/ml și <500-1000 copii/ml:
 - ✓ este necesară verificarea aderenței la tratament
 - ✓ este necesară retestarea nivelului virusologic după 1-2 luni
 - ✓ este necesară abordarea unui nou regim terapeutic în funcție de tratamentul urmat în prealabil și de rezistența la tratamentul anterior, dacă nu poate fi determinat genotipul viral.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- dacă viremia confirmată este >500 copii/ml:
- ✓ se impune schimbarea de urgență a regimului terapeutic
- ✓ schema terapeutică trebuie modificată în funcție de rezultatele obținute la testarea rezistenței la tratament: - dacă nu au fost identificate mutații virale care determină rezistența, este necesară reevaluarea complianței pacientului și monitorizarea terapeutică
 - dacă au fost identificate mutații virale ce determină rezistență se impune schimbarea schemei de tratament în funcție de regimul terapeutic anterior
- ✓ nivelul virusologic țintă cu noua schemă de tratament este: HIV <50 copii/ml în 6 luni

Ghidul Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru Diagnosticul, Prevenția, Tratamentul și Îngrijirea medicală a populației diagnosticate cu HIV, revizuit în anul 2016 [7], prezintă următoarele recomandări:

- terapia antiretrovirală trebuie inițiată la **toți pacienții**:
 - ✚ care prezintă HIV sever sau avansat (stadiul OMS 3 sau 4) și la persoanele cu număr al celulelor $CD4 \leq 350$ celule/mm³,
 - ✚ diagnosticați cu HIV indiferent de stadiul OMS al bolii,
 - ✚ diagnosticați cu HIV indiferent de stadiul OMS al bolii sau de nr. celulelor CD4, dar în mod prioritar pentru:
 - ❖ indivizi cu HIV și patologie tuberculoasă activă,
 - ❖ indivizi care prezintă coinfecție HIV și HVB
 - ❖ cu afectare hepatică cronică severă,
 - ❖ parteneri cu HIV din cupluri serodiscordante, pentru a reduce transmiterea la partenerul care nu au fost infectat,
 - ❖ femei însărcinate sau care alăptează.
- la pacientele însărcinate sau care alăptează diagnosticate cu HIV trebuie inițiată tripla terapie ARV care trebuie menținută cel puțin pe perioada în care există un risc de transmitere de la mamă la copil; femeile care îndeplinesc criteriile de eligibilitate trebuie să continue terapia ART pe tot parcursul vieții ($CD < 500$ celule/mm³),
- în cazul epidemiilor generalizate toate femeile gravide sau care alăptează diagnosticate cu HIV trebuie să înceapă terapia antiretrovirală (ART) și să o continue tot timpul vieții (opțiunea B+).



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Tabel 3: Interacțiuni cu medicamente antiretrovirale și substituiri sugerate

Medicamentul Antiretroviral (ARV)	Interacțiuni Cheie	Recomandări
AZT (zidovudina)	Ribavirin + Peg-interferonum alfa-2a	Tratament de primă linie: se înlocuiește AZT cu TDF (tenofovir)
		Tratament de linia a doua: se înlocuiește AZT cu stavudina
PI	Rifampicina	Se substituie rifampicina cu rifabutina
ATV/r (atazanavir/ritonavir), DRV/r (darunavir/ritonavir) LPV/r (lopinavir/ritonavir)	Hormoni estrogeni contraceptivi	Se recomandă utilizarea prezervativelor
	Metadonă și buprenorfină	Ajustarea dozei de metadonă și buprenorfină
EFV (efavirenz)	Metadonă	Ajustarea dozei de metadonă
	Hormoni estrogeni contraceptivi	Se recomandă utilizarea prezervativelor
NVP (nevirapina)	Rifampicina	Substituirea NVP cu EFV
	Hormoni estrogeni contraceptivi	Se recomandă utilizarea prezervativelor

În ghidul clinic publicat de Asociația Britanică HIV (BHIVA) [8] se recomandă ca toți pacienții suspecți sau diagnosticați cu HIV primar să fie evaluați de un medic specialist clinician care să le prescrie tratamentul antiretroviral corespunzător (ART):

- ❖ pacienții naivi la tratament vor începe cu două medicamente NRTI (Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază) asociate cu un inhibitor de protează cu ritonavir (PI/r), NNRTI (Inhibitori ne-nucleozidici de revers transcriptază) sau inhibitor de integrază (INI),
- ❖ pacienții naivi la tratament pot primi tenofovir sau emtricitabină ca terapie de bază,
- ❖ abacavir și lamivudina reprezintă alternativa acceptată la tratamentul cu NRTI (pentru pacienții care nu au urmat tratament anterior); se recomandă utilizarea cu precauție a tenofovir și emtricitabină la cei cu încărcarea viremică de bază mai mare de 100 000 copii/ml,
- ❖ se recomandă abacavir/lamivudină + dolutegravir,
- ❖ abacavir nu trebuie folosit la indivizii HLA-B*57:01-pozitiv,
- ❖ referitor la al treilea agent medicamentos pentru pacienții naivi la tratament se poate folosi efavirenz sau atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, dolutegravir, elvitegravir/cobicistat, raltegravir sau rilpivirin.

Referitor la tratamentele cu un singur comprimat ghidul recomandă:

- ❖ tenofovir-DF/emtricitabină/efavirenz (Atripla) – aprobat pentru utilizare la adulți și copii ≥ 12 ani care au o greutate corporală de cel puțin 40 kg,
- ❖ tenofovirDF/emtricitabină/rilpivirină (Eviplera) – care conține NNRTI,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- ❖ tenofovirAF/emtricitabină/rilpivirină (Odefsy) – autorizat pentru tratamentul pacienților adulți care nu prezintă mutații cunoscute asociate cu rezistența la NNRTI, tenofovir-DF sau emtricitabină și prezintă o încărcare virală $\leq 100,000$ HIV-1 RNA copii/mL,
- ❖ agenți INSTI (*Integrase strand transfer inhibitors*- inhibitori de integrază) tenofovirDF/emtricitabină/elvitegravir/c (Stribild), tenofovir-AF/emtricitabină/elvitegravir/c (Genvoya), abacavir/lamivudină/dolutegravir (Triumeq).

8. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj
DCI noi curative care se adresează unei patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice	60

9. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014, modificat și completat prin O.M.S.387/2015, medicamentul cu DCI Combinații (Emtricitabinum+Tenofovirum), de concentrație 200mg/10mg, întrunește **punctajul de admitere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C2 „ DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P1: Programul național de boli transmisibile, Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere, Medicație specifică antiretrovirală.

10. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Combinații (Emtricitabinum+Tenofovirum), de concentrație 200mg/10mg, cu indicația: „*în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul adulților și adolescenților (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg) infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1)*”.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Descovy 200 mg/10 mg comprimate filmate, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004094/WC500207650.pdf
2. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, Avis 14 décembre 2016, Date d'examen par la Commission : 9 novembre 2016, emtricitabine, rilpivirine, ténofovir alafenamide, ODEFSEY 200 mg/25 mg/25 mg
3. Scottish Medicines Consortium Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide 200mg/25mg, 200mg/10mg film coated tablets (Descovy®), SMC no. 1169/16, 08 July 2016, https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/emtricitabine_tenofovir_Descovy_Abb_FINAL_July_2016_for_website.pdf
4. IQWiG Emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV infection: added benefit not proven, 2016-08-15, <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/emtricitabine/tenofovir-alafenamide-in-hiv-infection-added-benefit-not-proven.7498.html>
5. Guvernul României - Hotărârea nr. 1028 din 18 noiembrie 2014 privind aprobarea *Strategiei naționale de sănătate 2014 - 2020 și a Planului de acțiuni pe perioada 2014 - 2020 pentru implementarea Strategiei naționale*, M.Of. nr. 891 din 8 decembrie 2014
6. European AIDS Clinical Society Guidelines 2016 version 8.1, October 2016
7. World Health Organization Guidelines on HIV/AIDS 2016
8. British HIV Association, [Treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy](#), 2016 interim update

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu
